

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 88401458.0

(22) Date de dépôt: 14.06.88

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 D 471/04**
C 07 D 471/14,
C 07 D 401/12,
C 07 D 403/12,
A 61 K 31/495, A 61 K 31/50,
A 61 K 31/505

(30) Priorité: 15.06.87 FR 8708263

(43) Date de publication de la demande:
 21.12.88 Bulletin 88/51

(84) Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

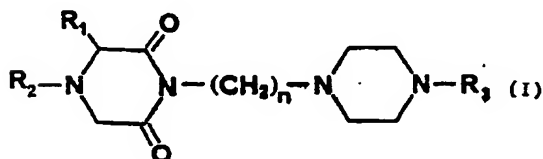
(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**
 22, rue Garnier
 F-92201 Neuilly sur Seine (FR)

(72) Inventeur: **Lavielle, Gilbert**
 1 Avenue Lilly
 F-78170 La Celle Saint-Cloud (FR)

Polgnant, Jean Claude
 La Guyonnerie 13 Rue de la Fontaine St-Mathieu
 F-91440 Bures Sur Yvette (FR)

(54) Nouveaux dérivés de la pipérazinyl alkyl piperazine dione, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

(57) L'invention concerne les composés de formule générale I



dans laquelle,

- soit

- R₁ représente un atome d'hydrogène, et R₂ représente un radical benzyle éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

- soit

- R₁ et R₂ forment ensemble et avec le radical pipérazine dione-2,6 auquel ils sont attachés un radical hexahydro

pyrazino isoquinoléine dione ou un radical hexahydro pyrazino β-carboline dione,

- R₃ représente un radical quinolyte, éventuellement substitué par un radical phényle ou par un radical nitro, un radical indolyte substitué à l'atome d'azote par un radical acyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou, à condition toutefois que R₁ ne représente pas simultanément un atome d'hydrogène, un radical pyrimidinyle, ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trifluorométhyle,

- n est un nombre entier pouvant prendre les valeurs de 2 à 4,

Médicaments

Description

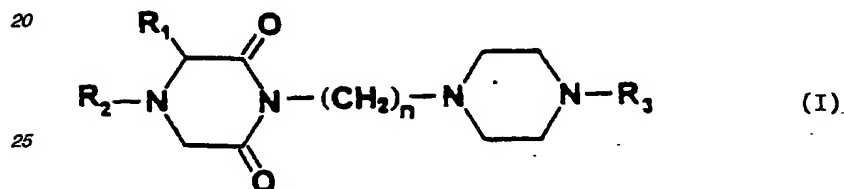
NOUVEAUX DERIVES DE LA PIPERAZINYL ALKYL PIPERAZINE DIONE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des composés polycycliques azotés, dérivés de la pipérazinyl alkyl pipérazine dione-2,6, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît certains dérivés de la pipérazine dione ayant des effets sédatifs sur le système nerveux central. (De Jong D. et coll. J.Pharm., (1959), 11, p.393-399). Certaines phénylpipérazines ayant une activité anticoagulante sont aussi décrites dans littérature (Demande de Brevet FR 2.013.813).

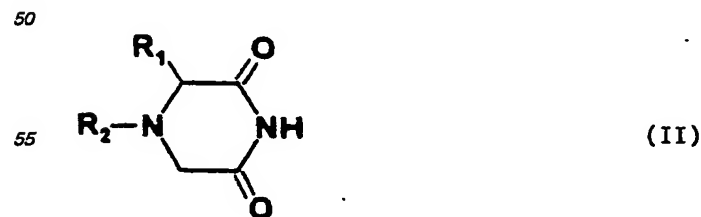
Les nouveaux dérivés de la pipérazine dione possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes et notamment des propriétés anxiolytiques antiagressives et antipsychotiques très puissantes. En revanche, ils sont dépourvus des effets secondaires classiquement rencontrés dans cette classe pharmacologique et plus spécialement des effets anticonvulsivants. Ils se distinguent donc par ce fait d'autres dérivés de la pipérazine dione déjà connus. D'autre part, les composés de l'invention par leur structure chimique se démarquent nettement des autres pipérazines et de leurs dérivés déjà décrits.

La présente invention a plus particulièrement pour objet les dérivés de la pipérazinyl alkyl pipérazine dione de formule générale I,

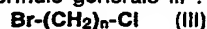


dans laquelle,

- 30 - soit
- R₁ représente un atome d'hydrogène,
- et
- R₂ représente un radical benzyle éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 35 - soit
- R₁ et R₂ forment ensemble et avec le radical pipérazine dione-2,6 auquel ils sont attachés un radical hexahydro pyrazino isoquinoléine dione ou un radical hexahydro pyrazino β-carboline dione,
- R₃ représente un radical quinoyle, éventuellement substitué par un radical phényle ou par un radical nitro, un radical indolyte substitué à l'atome d'azote par un radical acyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou,
- 40 à condition toutefois que R₁ ne représente pas simultanément un atome d'hydrogène, un radical pyrimidinyle, ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trifluorométhyle,
- n est un nombre entier pouvant prendre les valeurs de 2 à 4,
- et leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable.
- 45 La présente invention a également pour objet le procédé de préparation de composé de formule générale I, caractérisé en ce que :
- l'on fait réagir une imide de formule générale II :



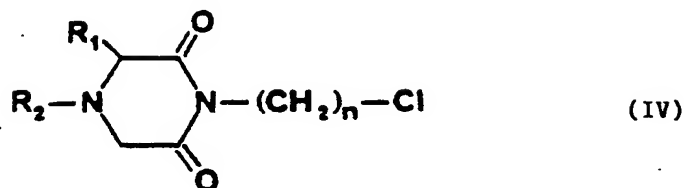
60 dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification précédemment définie pour la formule I, sur un alkyle dihalogéné de formule générale III :



dans laquelle n est un nombre entier pouvant prendre les valeurs de 2 à 4, en présence d'un hydrure de métal

0 296 048

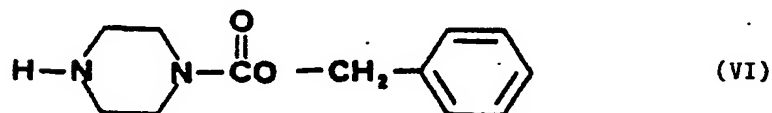
alcalin, pour obtenir le composé de formule générale IV :



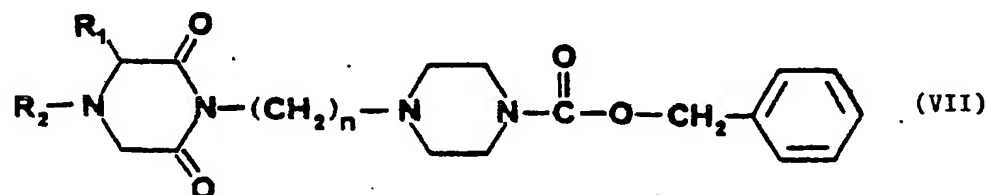
dans laquelle R₁, R₂ et n ont la signification précédemment définie, lequel ensuite l'on condense
- soit avec une pipérazine de formule générale V :



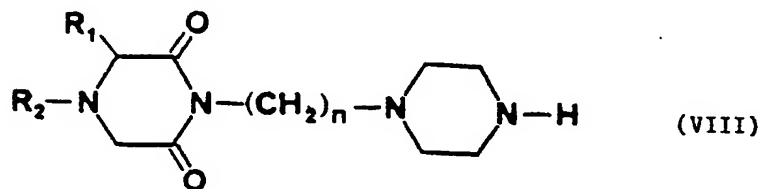
dans laquelle R'₃ représente un radical pyrimidinyle, un radical phényle éventuellement substitué par un radical
alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trifluorométhyle, ou un radical quinolyte éventuellement
substitué par un radical phényle ou par un groupement nitro,
afin d'obtenir un composé de formule générale I dans laquelle R₃ a la même signification que R'₃
- soit avec la benzyloxycarbonyl-4 pipérazine de formule générale VI :



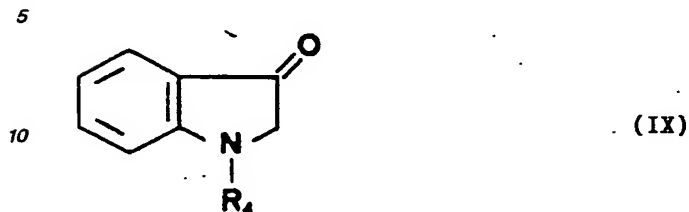
pour obtenir un composé de formule générale VII:



dans laquelle R₁, R₂ et n ont la signification définie ci-dessus,
lequel ensuite l'on soumet à une acidolyse pour obtenir un dérivé de pipérazine de formule VIII,



dans laquelle la signification de R_1 , R_2 et n reste identique à celle donnée précédemment, que l'on condense avec un dérivé indolique de formule générale IX :



15 dans laquelle R_4 représente un radical acyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, pour former les composés de formule générale I dans laquelle R_3 représente un radical indolye substitué à l'atome d'azote par un radical acyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, et ensuite, si l'on désire :

20 l'on transforme les composés de la formule générale I en un sel d'addition avec un acide organique ou minéral pharmaceutiquement acceptable.

Les imides de formule générale II sont obtenues par chauffage des diacides adéquats en présence de formamide. Ces derniers sont préparés par l'action de l'acide chloro-2 acétique sur les amines primaires correspondantes (Organic Synthesis Collective; John Wiley and Sons Ed., N.Y., (1943), vol. II, p. 397). Elles peuvent être aussi synthétisées par alkylation de la pipérazine dione-2,6 par un halogénure d'alcane, (Bull. Soc. Chim. France, (1968), 88, p. 3248).

25 La condensation des pipérazine diones-2,6 de formule générale IV avec les pipérazines de formule générale V est réalisée dans un solvant organique polaire tel que la butanone-2 en présence de sels minéraux tels que le carbonate de sodium et l'iodure de sodium à une température comprise entre 40°C et 100°C.

30 L'acidolyse des pipérazine diones-2,6 de formule VII est effectuée par un mélange d'acide acétique et d'acide bromhydrique 72/25, à température ambiante, dans un solvant organique inerte comme l'éther éthylique.

La condensation des pipérazine diones-2,6, de formule générale VIII avec les dérivés indoliques N-acylés de formule générale IX est réalisée dans le toluène anhydre en présence d'un catalyseur acide, comme par exemple, l'acide para-toluènesulfonique.

35 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation des sels d'addition aux composés de formule générale I, on peut citer, les acides phosphorique, chlorhydrique, citrique, oxalique, sulfurique, tartrique, mandélique, triméthanesulfonique, etc...

Les composés selon l'invention, ainsi que leurs sels sont doués de propriétés pharmacologiques fort intéressantes.

40 En effet, les essais pharmacologiques in vivo ont montré que ces composés possèdent de puissantes propriétés anxiolytiques, antiagressives et antipsychotiques. Ces propriétés ont été mises en évidence au moyen d'essais classiquement utilisés chez l'animal permettant de présager avec une très bonne précision l'activité anxiolytique, antiagressive ou antipsychotique des nouveaux composés chez l'homme. (Dallas Treit., Neur. Biob. Rev., (1985), 9, p. 203-222).

45 En revanche, les composés de la présente invention sont dépourvus de propriétés sédatives du système nerveux central et se distinguent d'autres dérivés de la pipérazine dione-2,6 déjà connus.

Les composés de la présente invention présentent en particulier un profil d'agent psychotrope anxiosélectif. Leurs propriétés pharmacologiques permettent leur application dans le traitement de l'anxiété sous toutes ses formes.

50 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale I ou l'un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement compatible, en association avec un ou plusieurs excipients inertes, et appropriés.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues sont présentées avantageusement sous des formes diverses telles que par exemple comprimés, dragées, gélules, glossettes ou autres préparations galéniques appropriées pour une administration sublinguale, suppositoires, solutions injectables ou buvables.

55 La posologie peut varier largement en fonction de l'âge, du poids du patient, de la nature et de la sévérité de l'affection ainsi que de la voie d'administration.

La voie d'administration préférée est la voie orale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 100 mg et la posologie journalière, utilisable en thérapeutique humaine entre 0,1 et 300 mg.

60 Les exemples suivants, donnés à titre non-limitatif, illustrent l'invention.

Les points de fusion indiqués sont mesurés selon la technique micro-Köfler. Les spectres infra-rouge sont obtenus avec des solutions des produits dans le Nujol. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (R.M.N.) ont été enregistrés à 60 MHz.

65

EXEMPLE 1**Dichlorhydrate de la {(trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl-1}-3 propyl-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3**

5

Stade A**Acide carboxy-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2 acétique**

10

A 25°C, ajouter 2,25 moles d'hydroxyde de sodium en solution dans 280 ml d'eau, dans une solution de 1,12 moles de chloro-2 acétate de sodium dans 500 ml d'eau. Introduire ensuite, 1,12 moles d'acide tétrahydro-1,2,3,4 Isoquinoléique-2. Porter le milieu réactionnel à environ 70°C, jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

15

Ajouter, à 40°C, une solution de 1,18 moles de chlorure de baryum dans 600 ml d'eau. Porter ensuite à 90°C, pendant 15 minutes, puis filtrer rapidement. Rincer le précipité par deux fois 350 ml d'eau chaude. Sécher et placer 0,85 mole de ce précipité dans 800 ml d'eau. Ajouter 0,92 mole d'acide sulfurique en solution dans l'eau. Porter 10 minutes à reflux. Filtrer le précipité de sulfate de baryum formé. Concentrer la phase aqueuse jusqu'à précipitation du diacide. Filtrer. Sécher.

20

Point de fusion : 218°C

Rendement : 65%

Stade B

25

. Hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3

Chauffer pendant 1 heure et demie à 120°C puis 5 heures à 160°C une suspension de 0,46 mole du diacide précédemment obtenu, dans 300 ml de formamide. Refroidir ensuite à 20°C pour obtenir la cristallisation de l'imide. Filtrer. Rincer à l'éther.

30

Point de fusion : 182°C

Rendement : 60%

35

Stade C**. (chloro-3 propyl)-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3**

40

A une suspension de 0,046 mole d'hydruide de sodium dans 100 ml de diméthylformamide, ajouter une solution de 0,046 mole de l'imide précédemment obtenue dans 60 ml de diméthylformamide. Porter à 60°C pendant 45 minutes. Refroidir à 25°C et ajouter 0,05 mole de bromo-1 chloro-3 propane. Maintenir l'agitation à 25°C jusqu'à la disparition de l'imide. Evaporer le solvant sous vide. Reprendre le résidu au benzène. Laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Concentrer sous vide. Cristalliser dans un mélange éther-acétone.

45

Point de fusion : 97°C

Rendement : 72%

Stade D

50

Porter à reflux 48 heures un mélange de 0,03 mole du composé obtenu ci-dessus, 0,03 mole de (trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazine, 5 g de carbonate de sodium, et 0,5 g d'iodure de sodium dans 200 ml de butanone-2. Refroidir, filtrer les sels minéraux, concentrer sous vide. Reprendre le résidu dans l'eau et extraire au benzène. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Evaporer le solvant sous vide. Cristalliser dans un mélange d'éther isopropylique et d'éther de pétrole (10:90 v/v). Recrystalliser dans l'éther isopropylique.

55

Dissoudre le produit obtenu dans le minimum d'acétone. Ajouter deux équivalents d'éthanol chlorhydrique. Filtrer le dichlorhydrate obtenu.

Point de fusion : 167°C

Rendement : 65%

60

Les constantes physiques spectrales de la base sont indiquées dans le Tableau I.

65

EXEMPLE 2

5 **Tartrate de la {[(pyrimidyl-2)-4 pipérazinyl-1]-4 butyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3**

Stade A

10

(chloro-4 butyl)-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3

15 Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans le stade C de l'exemple 1 et en utilisant le bromo-1 chloro-4 butane au lieu de bromo-1 chloro-3 propane et en chauffant pendant une heure à environ 90°C. Pour purifier le composé brut chromatographier sur colonne de silice, en utilisant comme solvant d'élution le dichlorométhane et ensuite concentrer l'éluat sous vide.
Rendement : 50%

Stade B

20

La {[(pyrimidyl-2)-4 pipérazinyl-1]-4 butyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] Isoquinoléine dione-1,3 est obtenue selon le procédé décrit dans l'exemple 1, Stade D, et en utilisant la (pyrimidinyl-2)-4 pipérazine au lieu de la (trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazine.

25 Elle a été purifiée sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane éthanol (gradient 99:1 à 95:5 v/v). Les constantes physiques spectrales de cette base sont indiquées dans le Tableau I.

Après concentration sous vide, le résidu est solubilisé dans le minimum d'éthanol. Ajouter la quantité stoechiométrique d'acide DL, tartrique nécessaire, en solution dans l'éthanol. Concentrer sous vide, cristalliser dans l'éther éthylique. Filtrer.
30 Point de fusion : 92°C
Rendement : 60%

EXEMPLE 3

35

Dichlorhydrate de la {[(trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,12,12a-2H-pyrazino [1,2-b] β-carboline dione-1,3

40 Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple 1. L'acide de départ utilisé au stade A est décrit dans J.Med.Chem., (1973), 16, N° 4, p.419.
Rendement : 40%
Point de fusion : 195°C

45 Les constantes physiques spectrales de la {[(trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,12,12a pyrazino [1,2-b] β-carboline dione-1,3 sont données au Tableau I.

EXEMPLE 4

50 **{[(pyrimidyl-2)-4 pipérazinyl-1]-4 butyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,12,12a-2H-pyrazino [1,2-b] β-carboline dione-1,3.**

Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant au stade A, l'acide adéquat, au Stade C le bromo-1 chloro-4 butane et au stade D la (pyrimidinyl-2)-4 pipérazine.

55 Les constantes physiques spectrales sont indiquées dans le Tableau I.
Point de Fusion : 217°C
Rendement : 45%

EXEMPLE 5

60

(fluoro-2 benzyl)-4 {[(nitro-6 quinoil-2)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-1 pipérazine dione-2,6

65

Stade A. (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6

Préparer une suspension de 0,12 mole d'hydruure de sodium dans 100 ml de diméthylformamide. Ajouter 0,12 mole de (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6 en solution dans 50 ml de diméthylformamide. Chauffer à 70°C pendant 30 minutes. Refroidir et ajouter 0,13 mole de bromo-1 chloro-3 propane. Laisser réagir à la température ambiante jusqu'à disparition complète de l'imide. Eliminer ensuite le solvant organique sous vide et reprendre le résidu par 100 ml d'eau et 200 ml de benzène.

Décantier, éliminer la phase aqueuse et évaporer la phase organique. Le résidu est trituré dans l'éther. On obtient des cristaux purs de la (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6. Rendement : 96%.

Stade B

Ajouter dans une solution de 0,025 mole de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6 précédemment obtenue et de 0,0275 mole de (nitro-6 quinoly-2)-4 pipérazine (J.Chem.Soc.,(1949),54, p.227-229 et J.Med.Chem.,(1985)28,p.1394-98) dans 200 ml de butanone-2, un mélange contenant 6 g de carbonate de sodium et 0,5 g d'iodure de sodium. Porter à reflux pendant 40 heures et ensuite filtrer et concentrer sous vide. Reprendre le résidu dans du benzène et laver la phase benzénique trois fois à l'eau distillée. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évaporer le solvant. Purifier le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95:5 v/v).

Point de fusion : 153°C

Rendement : 60%

Les constantes physiques spectrales de cette base sont décrites dans le Tableau I.

EXEMPLE 6Ditartrate de la (fluoro-2 benzyl)-4 [(phényl-4 quinoly-2)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl-1 pipérazine dione-2,6

Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple 5 mais en utilisant au Stade B au lieu de la (nitro-6 quinoly-2)-4 pipérazine, la (phényl-4 quinoly-2)-4 pipérazine. La préparation de ce dernier composé est connue. (J.Am.Chem.Soc.,(1948),70,p.2402 et J.Med. Chem.,(1985),28,p.1394-98).

Point de fusion : = 95°C

Rendement : 30%

Les constantes physiques spectrales de la base sont données dans le Tableau I.

EXEMPLE 7Dichlorohydrate de la [(acétyl-1 indolyl-3)-1 pipérazinyl-4]-3 propyl-1 (méthoxy-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6Stade A[(benzyloxycarbonyl-1 pipérazinyl-4)-3 propyl]-1 (méthoxy-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6.

Ce composé a été préparé selon le procédé décrit dans l'exemple 5 en condensant la (méthoxy-2 benzyl)-4 (chloro-3 propyl)-1 pipérazine dione-2,6 avec la benzyloxycarbonyl-4 pipérazine.

Point de fusion : < 50°C

Rendement : 82%

La benzyloxycarbonyl-4 pipérazine est obtenue selon le procédé décrit dans Synthesis,(1984),12,p.1032.

Stade B[(pipérazinyl-4)-3 propyl]-1 (méthoxy-2 benzyl) pipérazine dione-2,6

L'amine obtenue ci-dessus (0,08 mole) est mise en solution dans 200 ml d'un mélange d'acide acétique et d'acide bromhydrique gazeux (75:25 p/p). Après 2 heures d'agitation à 25°C, diluer avec 800 ml d'éther. Filtrer

le précipité. Rincer à l'éther éthylique. Le précipité est repris dans l'eau et lavé au chloroforme. La phase aqueuse est alors alcalinisée (pH = 10), l'amine est extraite au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide.
Rendement : 70%.

5

Stade C

Porter à reflux un mélange de 0,027 mole d'amine obtenue au stade précédent, de 0,023 mole de N-acétyl indoln-3 (synthèse selon D. NENITZESCU Rev.Roum.Chem.,(1967),12,(2),p.105-8), et de 0,015 mole d'acide para-toluènesulfonique dans 150 ml de toluène anhydre. Maintenir le reflux jusqu'à l'obtention de la quantité d'eau théorique, soit 0,7 ml: Concentrer sous vide. Reprendre le résidu dans l'eau. Extraire au benzène. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium. Evaporer sous vide. Purifier l'huile obtenue par chromatographie sur silice (300 g). Eluer à l'aide d'un gradient d'éther éthylique - acétone 90:10 à 70:30 (v/v). Concentrer l'éluant sous vide. Dissoudre le résidu dans 100 ml d'un mélange d'éther éthylique - éthanol (96:4 v/v). Ajouter deux équivalents d'éthanol chlorhydrique. Filtrer le précipité formé.
Point de fusion : 183°C
Rendement : 20%

10

15

20

25

30

35

40

45

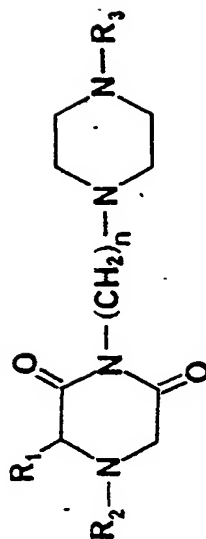
50

55

60

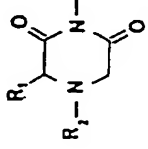
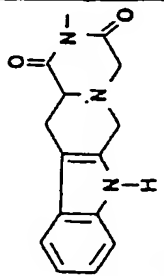

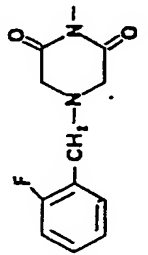
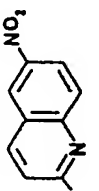
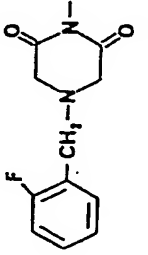
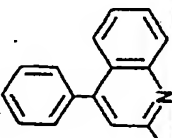
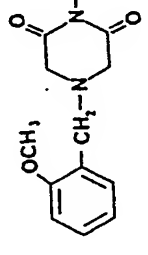
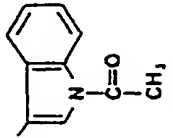
65

TABEAU I
COMPOSE DE FORMULE GENERALE I



EX		n	R3	IR cm ⁻¹ u(C=O)	¹ H NMR Solvant
1		3		1680 1730	(CDCl ₃) 1,8 ppm, m, 2H; 2,4 à 3,2 ppm, m, 10H; 3 à 4 ppm, m, 9H; 6,8 à 7,5 ppm, m, 8H
2		4		1680 1730	(CDCl ₃) 1 à 1,8 ppm, m, 4H; 2 à 2,7 ppm, m, 6H; 2,7 à 4 ppm, m, 13H; 6,4 ppm, t, 1H; 7,1 ppm, m, 4H; 8,3 ppm, d, 2H
3		3		1660 1730	(CDCl ₃) 2 ppm, m, 2H; 2,3 à 2,9 ppm, m, 6H; 2,9 à 3,5 ppm, m, 6H; 3,5 à 4,2 ppm, m, 7H; 7 à 7,8 ppm, m, 8H; 9,6 ppm 1H échangeable

TABLÉAU 1 (SUITE)
COMPOSE DE FORMULE GENERALE I

EX		n	R3	IR cm ⁻¹ u(C=O)	R M N Solvant.
4		4		1655 1740	(CDCl3 + DMSO) 1,2 à 1,9 ppm, m, 4H; 2,3 à 2,6 ppm, m, 6H; 2,9 à 3,3 ppm, m, 2H; 3,4 à 3,9 ppm, m, 4H; 3,5 à 4 ppm, m, 5H; 3,7 à 4,2 ppm, m, 2H; 6,5 ppm, m, 1H; 6,6 à 7,6 ppm, m, 4H; 8,25 ppm, d, 2H; 10,6 ppm 1H échangeable
5		3		1675 1735	(CDCl3) 1,5 à 2,1 ppm, m, 2H; 2,2 à 2,7 ppm, m, 6H; 3,4 ppm, s, 4H; 3,6 à 4,1 ppm, m, 8H; 7 à 7,5 ppm, m, 5H; 7,7 ppm, d, 1H; 8 ppm, d, 1H; 8,4 ppm, dd, 1H; 8,6 ppm, d, 1H
6		3		1680 1735	(CDCl3) 1,5 à 2,1 ppm, m, 2H; 2,2 à 2,8 ppm, m, 6H; 3,4 ppm, s, 4H; 3,6 à 4 ppm, m, 8H; 6,8 à 8 ppm, m, 1H
7		3		1680 1740	(CDCl3) 1,5 à 1,9 ppm, m, 2H; 2,2 ppm, s, 3H; 2,3 à 2,9 ppm, m, 6H; 3,2 ppm, m, 4H; 3,4 ppm, s, 4H; 3,8 ppm, s, 3H; 3,6 à 4 ppm, t, 2H et s, 2H; 6,7 à 7,6 ppm, m, 9H

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE 8**Evaluation de l'activité anxiolytique par le test des quatre plaques**

L'activité anxiolytique des composés de la formule générale I a été recherchée chez la souris selon la méthode de Aron, Simon, Larousse et Boissier, décrite dans Neuropharmacology, (1971), 10, p. 459-469. Après traitement des animaux au moyen de différentes doses des composés de l'invention administrées par voie intrapéritonéale ou orale, l'augmentation du pourcentage des transitions lors de l'exploration du fond de la cage-test, en présence de chocs électriques, a été évaluée. Les résultats de cette étude sont indiqués dans les Tableaux II et III.

TABLEAU II

COMPOSE DE L'EXEMPLE	DOSE i.p. (mg.kg ⁻¹)	% D'AUGMENTATION DES REPOSES (TRANSITIONS)
1	10 (S)	47
1	25 (S)	57
2	10 (b)	39
3	50 (b)	16
4	5 (b)	22

(S) = Sel

(b) = base

TABLEAU III

COMPOSE DE L'EXEMPLE	DOSE p.o. (mg.kg ⁻¹)	% D'AUGMENTATION DES REPONSES (TRANSITIONS)
1	5 (b)	12
1	10 (b)	33

(b) = base

EXEMPLE 9**Inhibition de l'agressivité d'isolement chez la souris**

Les composés de formule générale I inhibent le comportement d'attaque des souris rendues agressives par isolement selon la méthode décrite par Yen, Stanger et Millman dans Arch. Int. Pharmacodyn., (1959), 123, p. 179-185. L'effet sur l'agressivité est évalué par le pourcentage des animaux devenus non agressifs ("protégés") après traitement. Les résultats de cet essai sont donnés dans le Tableau IV.

TABLEAU IV

COMPOSE DE L'EXEMPLE	DOSE i.p. (mg.kg ⁻¹) (b)	% DE COUPLES RENDUS NON AGRESSIFS
1	12,5 25,0	56 (S) 89 (S)
2	12,5 25,0	50 (S) 100 (S)
3	12,5 25,0	40 (S) 90 (S)
4	12,5 25,0	78 (S) 88 (S)

(S) = Significatif $p < 0,05$

(b) = base

EXEMPLE 10

Inhibition de l'agressivité du rat isolé et bulbectomisé

Les composés de la présente invention inhibent l'agressivité du rat isolé et bulbectomisé. L'inhibition de l'agressivité a été évaluée selon la méthode décrite par Vergnes et Karli dans C.R.Soc.Biol.,(1963),157, p.1061. L'effet sur l'agressivité est évalué par le pourcentage des animaux devenus non tueurs après traitement. Les résultats de cet essai sont indiqués dans le Tableau V.

TABLEAU V

EXEMPLE	DOSE i.p. (sel) (mg.kg ⁻¹)	% DES ANIMAUX NON TUEURS
1	25	55
3	12,5	36
7	12,5	25

EXEMPLE 11**5 Inhibition de la réponse conditionnée d'évitement actif chez la rat**

Les résultats obtenus avec les composés de formule générale I au cours des différentes expérimentations mettant en oeuvre la méthode décrite par Courvoisier et coll. dans Arch.Int.Pharmacodyn.,(1953),92, p.305-361 et par Janssen et coll. dans Arzneim.Forsch.,(1965),15, p. 104-117 sont rapportés dans le Tableau VI.
 10 Les pourcentages d'inhibition de la réponse conditionnée d'évitement obtenus (% IRCE) démontrent que les composés de l'invention possèdent une propriété antipsychotique intéressante.

TABLEAU VII

EXEMPLE	DOSE i.p. (mg.kg ⁻¹)	% I.R.C.E.
1	20	11
2	20	32
3	20	25

EXEMPLE 12**35 Evaluation de l'activité anxiolytique par le test de Conflit de Mac Millan**

Dans ces expériences de conditionnement opérant en présence d'une récompense alimentaire, effectuées chez le rat, selon la méthode décrite par Mac Millan dans Fed.Proceedings,(1975),34,(9),p.1870-1879, on considère deux paramètres dans les réponses comportementales de l'animal. Le premier paramètre est la variation du taux de réponses punies, en présence d'un choc électrique, sous l'influence du traitement par rapport au taux de réponses punies sous l'influence du sérum physiologique. Le deuxième paramètre est la variation du taux de réponses non punies, sans choc électrique, sous l'influence du même traitement, par rapport au taux de réponses non punies, lors de l'administration de sérum physiologique. Un effet anxiolytique spécifique est constaté lorsqu'après l'administration d'une substance le taux des seules réponses punies se trouve augmenté. Comme les résultats indiqués dans le Tableau VII le démontrent, le composé de l'exemple 1
 45 à la dose de 10 mg.kg⁻¹ administré par voie intrapéritonéale, donné des résultats positifs.

TABLEAU VII

EXEMPLE	% DE VARIATION DES REPONSES PUNIES	% DE VARIATION DES REPONSES NON PUNIES
1	+ 49 S	+ 10 NS

S = significatif $p < 0,016$

EXEMPLE 13

Recherche des effets secondaires

L'effet anti-convulsivant des composés de l'invention a été évalué chez la souris en recherchant un antagonisme vis-à-vis des convulsions induites par une dose de 100 mg.kg^{-1} de pentylènetétrazol administrée par voie Intrapéritonéale.

Les composés de formule générale I administrés à la dose de 50 mg.kg^{-1} par voie Intrapéritonéale ne protègent pas les animaux des convulsions. Ils ne possèdent donc pas, à cette dose, de composante anti-convulsivante importante.

PREPARATION PHARMACEUTIQUE

EXEMPLE 14 :

Comprimés dosés à 2 mg de dichlorhydrate de la {[(trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-2 hexahydro-1,2,3,4,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3.

Dichlorhydrate de la {[(trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-2 hexahydro-1,2,3,4,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3 2 g

Amidon de blé 100 g

Amidon de maïs 20 g

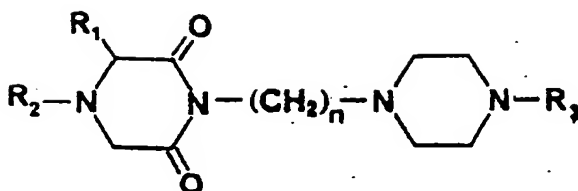
Stéarate de magnésium 15 g

Talc 20 g

pour 1000 comprimés à 2 mg de principe actif.

Revendications

1. Composés de formule générale I :



dans laquelle,

- soit

- R₁ représente un atome d'hydrogène,

et

- R₂ représente un radical benzyle éventuellement substitué sur le cycle benzénique par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

- soit

- R₁ et R₂ forment ensemble et avec le radical pipérazine dione-2,6 auquel ils sont attachés un radical hexahydro pyrazino isoquinoléine dione ou un radical hexahydro pyrazino β-carboline dione,

- R₃ représente un radical quinolyte, éventuellement substitué par un radical phényle ou par un radical nitro, un radical indolyte substitué à l'atome d'azote par un radical acyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ou, à condition toutefois que R₁ ne représente pas simultanément un atome d'hydrogène, un radical pyrimidinyle, ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trifluorométhyle,

- n est un nombre entier pouvant prendre les valeurs de 2 à 4, et leurs sels formés d'addition à un acide minéral ou organique, pharmaceutiquement acceptable.

2. La (fluoro-2 benzyl)-4 {[(nitro-6 quinoly-2)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-1 pipérazine dione-2,6 et ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

3. La {[(acétyl-1 indolyl-3)-1 pipérazinyl-4]-3 propyl}-1 (méthoxy-2 benzyl)-4 pipérazine dione-2,6 et ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

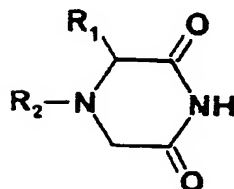
4. La {[(trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3 et ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

5. La {[(pyrimidinyl-2)-4 pipérazinyl-1]-4 butyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,11,11a-2H-pyrazino [1,2-b] isoquinoléine dione-1,3 et ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

6. {[(trifluorométhyl-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl}-2 hexahydro-1,3,4,6,12,12a-2H-pyrazino [1,2-b] β-carboline dione-1,3 et ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

7. Procédé de préparation de composé de formule générale I, caractérisé en ce que :

- l'on fait réagir une imide de formule générale II :

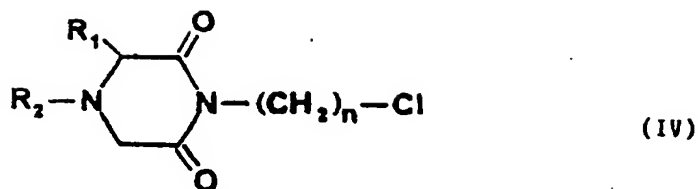


(II)

55 dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification précédemment définie pour la formule I, sur un alkyle dihalogéné de formule générale III :

Br-(CH₂)_n-Cl (III)

60 dans laquelle n est un nombre entier pouvant prendre les valeurs de 2 à 4, en présence d'un hydrure de métal alcalin, pour obtenir le composé de formule générale IV :

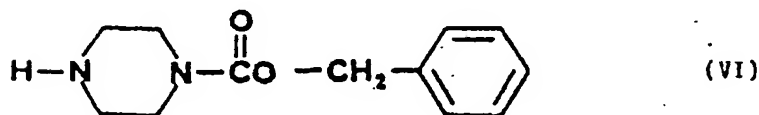


dans laquelle R_1 , R_2 et n ont la signification précédemment définie, lequel ensuite l'on condense
- soit avec une pipérazine de formule générale V :

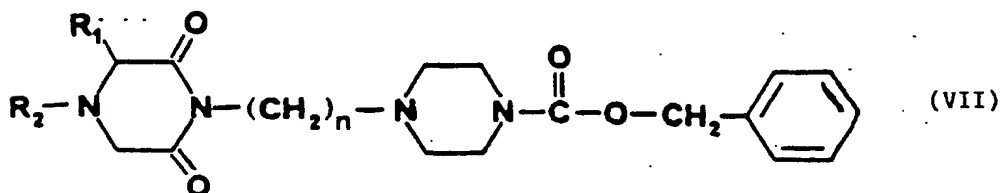


dans laquelle R_3' représente un radical pyrimidinyle, un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trifluorométhyle, ou un radical quinolyte éventuellement substitué par un groupement nitro,

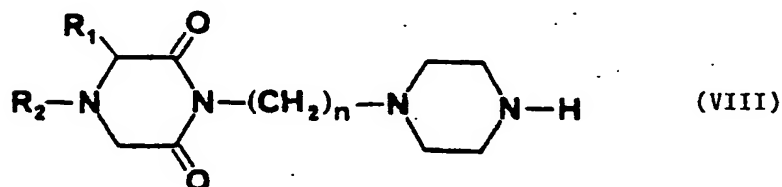
afin d'obtenir un composé de formule générale I dans laquelle R_3 a la même signification que R_3'
- soit avec la benzyloxycarbonyl-4 pipérazine de formule générale VI :



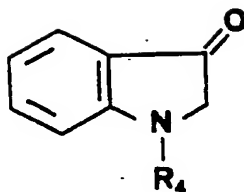
pour obtenir un composé de formule générale VII:



dans laquelle R_1 , R_2 et n ont la signification définie ci-dessus,
lequel ensuite l'on soumet à une acidolyse pour obtenir un dérivé de pipérazine de formule VIII,



dans laquelle la signification de R_1 , R_2 et n reste identique à celle donnée précédemment,
que l'on condense avec un dérivé indolique de formule générale IX :



(IX)

15 dans laquelle R_4 représente un radical acyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,
pour former les composés de formule générale I dans laquelle R_3 représente un radical indolye
substitué d'azote par un radical acyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone,
et ensuite, si l'on désire,

l'on transforme les composés de la formule générale I en un sel d'addition avec un acide organique ou
minéral pharmaceutiquement acceptable.

20 8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque
des revendications 1 à 6, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non
toxique, pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 renfermant le principe actif à la dose de 0,1 à
100 mg.

25 10. Composition pharmaceutique selon les revendications 8 et 9 renfermant comme principe actif au
moins un composé selon les revendications 1 à 6 utilisable dans le traitement des maladies nécessitant
des médications anxiolytiques, antiagressives, ou antipsychotiques.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 88 40 1458

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	FR-A-2 013 813 (DONAU-PHARMAZIE GmbH) * Pages 1-3; exemple 12; pages 20-24 * -----	1,7,8	C 07 D 471/04 C 07 D 471/14 C 07 D 401/12 C 07 D 403/12 A 61 K 31/495 A 61 K 31/50 A 61 K 31/505
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 471/00 C 07 D 401/00 C 07 D 403/00 C 07 D 241/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lien de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 09-08-1988	Examinateur FRANCOIS J.C.L.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			